

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-130698

(43)Date of publication of application : 18.05.1999

(51)Int.Cl.

A61K 47/36

A61K 9/16

(21)Application number : 09-314591

(71)Applicant : FREUNT IND CO LTD  
NISSHINBO IND INC  
TAIYO KAGAKU CO LTD

(22)Date of filing : 31.10.1997

(72)Inventor : HONMA TAKESHI  
AKE NAGAYOSHI  
SATOU TAKAYA  
NANBU HIRONOBU

(54) ALGINIC ACID POLYVALENT METAL SPHERICAL PARTICLE AGGREGATE, RELEASE-CONTROLLED PREPARATION COMPRISING SLIGHTLY SOLUBLE MEDICINE CARRIED ON THE SPHERICAL PARTICLE AGGREGATE AND THEIR PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject aggregate effective for preparing a sustained release preparation capable of rapidly eluting a slightly soluble medicine small in a dissolution rate in the upper portion of a small intestine by specifying the average particle diameter of primary particles and the specific surface area of secondary particles within specific ranges, respectively.

SOLUTION: This particle aggregate comprises a secondary particle which is the aggregate of polyvalent metal alginate primary particles. Therein, the primary particles have an average particle diameter of 0.01-5  $\mu$ m, and the secondary particle has a specific surface area of 1-280 m<sup>2</sup>/g. The aggregate is obtained by adding a sodium alginate aqueous solution and/or an alginic acid aqueous solution and an emulsifier to a non-aqueous solvent consisting mainly of a polyhydric alcohol fatty acid ester (e.g. glycerol fatty acid ester), emulsifying the mixture, adding a polyvalent metal salt aqueous solution to the formed water-in-oil drop type emulsion to form the spherical particles of the alginic acid polyvalent metal salt, and subsequently spray-drying the obtained suspension containing the particles in water.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

22.09.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-130698

(43) 公開日 平成11年(1999) 5月18日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 47/36

9/16

識別記号

F I

A 6 1 K 47/36

9/16

C

G

審査請求 未請求 請求項の数16 F D (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平9-314591

(22) 出願日 平成9年(1997)10月31日

(71) 出願人 000112912

フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号

(71) 出願人 000004374

日清紡績株式会社

東京都中央区日本橋人形町2丁目31番11号

(71) 出願人 000204181

太陽化学株式会社

三重県四日市市赤堀新町9番5号

(72) 発明者 本間 丈士

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 吉嶺 桂 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体、該球状微粒子集合体に難溶性薬剤を担持した放出制御製剤及びそれらの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 医薬、食品、化学工業、農業等の多分野で担体として利用可能なアルギン酸の球状微粒子集合体、その製法、該担体を使用した放出制御製剤等を提供する。

【解決手段】 アルギン酸及び／又はそのナトリウムの水溶液を、多価アルコール脂肪酸エステルを主成分とする非水性溶媒に乳化分散させた油中水滴型エマルジョンに多価金属塩水溶液を加えてアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体を形成させ、該球状微粒子集合体の水中懸濁液を噴霧乾燥してアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体を製造する。該球状微粒子集合体に難溶性薬剤を担持して放出制御製剤とする。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 アルギン酸多価金属塩一次粒子の集合体である二次粒子からなり、該一次粒子の平均粒径が0.01～5 $\mu$ mであり、かつ該二次粒子の比表面積が1～280m<sup>2</sup>/gであることを特徴とするアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体。

【請求項2】 多価アルコール脂肪酸エステルを主成分とする非水性溶媒中にアルギン酸ナトリウム水溶液及び／又はアルギン酸水溶液を加え、乳化剤を加えて乳化分散させて油中水滴型(W/O)エマルジョンを形成させる第1のステップと、該溶媒中に多価金属塩水溶液を加えてアルギン酸多価金属塩の球状微粒子を形成させる第2のステップと、該球状微粒子を水中に懸濁させた懸濁液を噴霧乾燥する第3のステップとから成ることを特徴とするアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

【請求項3】 平均粒径が0.01から5 $\mu$ mの球状微粒子である一次粒子の集合体からなる二次粒子であって、該球状微粒子集合体の比表面積が1～280m<sup>2</sup>/gであることを特徴とする請求項2記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

【請求項4】 多価アルコール脂肪酸エステルが、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステルから選ばれる1種ないし2種以上であり、該脂肪酸の炭素数が18以下、融点が50℃以下であることを特徴とする請求項2又は3記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

【請求項5】 乳化剤が、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びポリリシノレイン酸ポリグリセリンエステルから選ばれる1種ないし2種以上であることを特徴とする請求項2～4のいずれか1項に記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

【請求項6】 多価金属が、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ベリリウム、銅、バリウム、カドミウム、水銀、ストロンチウム、ラジウム、鉄、アルミニウム、コバルト、ニッケル、クロム及びマンガンからなる2価以上の金属から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求項2～5のいずれか1項に記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

【請求項7】 多価金属がカルシウムであることを特徴とする請求項2～6のいずれか1項に記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

【請求項8】 アルギン酸多価金属塩一次粒子の集合体である二次粒子からなり、該一次粒子の平均粒径が0.01～5 $\mu$ mであり、かつ該二次粒子の比表面積が1～280m<sup>2</sup>/gであるアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体に難溶性薬剤を担持させたことを特徴とする放出制御製剤。

【請求項9】 アルギン酸多価金属塩がアルギン酸カル

シウムであることを特徴とする球状微粒子集合体に、難溶性薬剤を担持したことを特徴とする請求項8記載の放出制御製剤。

【請求項10】 1重量部のアルギン酸カルシウムの球状微粒子集合体と0.01～10重量部の難溶性薬剤からなることを特徴とする請求項9記載の放出制御製剤。

【請求項11】 難溶性薬剤が、アセトアミノフェン、アスピリン、インドメタシン、エテンザミド、イブプロフェン及びジクロフェナクナトリウムより選ばれた1種又は複数種であることを特徴とする請求項8～10のいずれか1項記載の放出制御製剤。

【請求項12】 難溶性薬剤の人工腸液(2液、PH6.8)での溶出率が30分間以内に99%以上であることを特徴とする請求項8～11のいずれか1項に記載の放出制御製剤。

【請求項13】 難溶性薬剤の人工腸液(2液、PH6.8)での溶出率が15分間以内に95%以上であることを特徴とする請求項8～12のいずれか1項に記載の放出制御製剤。

【請求項14】 請求項1記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体と難溶性薬剤とを混成処理せしめることを特徴とする放出制御製剤の製造方法。

【請求項15】 前記混成処理は、アルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体と難溶性薬剤とを乾式又は湿式で混合する処理であることを特徴とする請求項14記載の放出制御製剤の製造方法。

【請求項16】 アルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体がアルギン酸カルシウムの球状微粒子集合体であることを特徴とする請求項14又は15記載の放出制御製剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、食品、医薬、化粧品等の分野において増粘剤、ゲル化剤、安定剤として利用されているアルギン酸を、該従来分野のみならず、化学工業分野及び農業分野等の新しい応用分野においても利用が可能な水不溶性の球状微粒子集合体に加工する方法と、該方法によって製造されるアルギン酸多価金属塩微粒子集合体に関する。特に本発明は、放出制御製剤に好適なアルギン酸多価金属塩微粒子集合体とその製造方法に関し、更に、アルギン酸多価金属塩微粒子集合体を担体として溶解速度の遅い難溶性薬剤を担持せしめた、小腸上部で速やかに溶出する放出制御製剤とその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】難溶性薬剤を含有する経口投与製剤の場合、難溶性薬剤は消化管内での溶解速度が小さいため、所定時間内での溶解量が少なく、難溶性薬剤の消化管からの吸収を遅くし、消化管での時間あたりの吸収量を小さくする結果をもたらすため生体内での吸収が遅くな

り、バイオアベイラビリティが低い評価となる。このことから、有効な薬効の発現や即効性が求められる場合のために溶解性改善が望まれている。

【0003】従来提案されている難溶性薬剤の溶解性改善方法の例としては、特許第2516524号として難溶性で結晶性の薬剤であるニフェジピンやインドメタシンの結晶を微粉化する方法や非晶質化する方法が知られており、また、特開昭54-2316号公報には、ニフェジピンとポリビニルピロリドンとをメタノールなどの有機溶媒に溶解した溶液とした後、この溶液より有機溶媒を除去して得られるニフェジピンとポリビニルピロリドンよりなる固溶体を散剤、顆粒剤とする方法が記載されている。

【0004】具体的に市販されているニフェジピン製剤のうち、ポリエチレングリコールを用いてニフェジピンの固溶体を形成させた製剤としては、商品名、アダラート（武田薬品工業株式会社製、バイエル社製）がある。また、ニフェジピンを有機溶剤に溶かして、乳糖にコーティングした製剤としては、商品名、セバミット（鐘紡株式会社製）がある。

【0005】非晶質化の例としては、特公昭54-29565号公報に、 $\beta$ -1, 4 グルカンに難溶性主薬を含む複数の医薬品を添加して共粉碎する方法が開示されている。ここで、 $\beta$ -1, 4 グルカンとしては、微結晶セルロースのアビスル（旭化成工業株式会社製、登録商標）が用いられ、難溶性主薬としては、フェナセチン、フェノキシメチルペニシリン、フェノバルビタールが例示されており、同時に用いられる医薬品としては、難溶性の酢酸コルチゾン、可溶性の塩酸テトラサイクリン、水溶性の塩酸ピリドキシン等が例示されている。共粉碎のために用いられている粉碎機器はボールミルなどのような機械的に圧壊、摩砕して微粉化する機構を有するものである。共粉碎時間は、結晶性物質に特有な回折ピークがなくなるまで、即ち、非晶質化するまでの数時間から10数時間である。有機溶剤を用いてニフェジピンを固溶体とする方法は、前記の特開昭54-2316号公報のみならず、特公平3-7645号公報にも記載されている。

【0006】また、難溶性薬物の溶解速度を向上させる方法としては、特公平5-66364号公報に、水平な2軸ロールを持つロール混合機において、相対して内廻りに回転するロール間に難溶性薬物と水溶性高分子とを供給し、ロールの回転によって捏和混練する方法が記載されている。

【0007】また、湿気に安定な易吸収性ニフェジピン製剤の製法としては、特公平3-28404号公報の方法があり、この製法によれば、水でのニフェジピンの溶出性、特に、溶出速度が改善され、従来のポリビニルピロリドンを用いた固溶体粉末製剤より湿気に安定な製剤

添加物とポリビニルピロリドンなどの水溶性結合剤とを用いて造粒して得られる水溶性細粒担体に、ニフェジピンとヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセルロースとをエタノールなどに溶解した溶液を噴霧して乾燥する方法であり、固溶体でコーティングされたニフェジピン製剤が得られている。この製剤は易溶出性ないし易吸収性であり、湿気に安定な製剤であるという。

【0008】フェナセチンなどの水難溶性主薬を、 $\alpha$ 化澱粉などの加工澱粉表面に担持して成る薬物複合体は、特公平7-47548号公報に開示されており、該複合体は日本薬局方第10局のバドル法による主薬の溶出試験（第2液、PH6.8）で、溶出速度が早くなり、主薬の溶解性が改善されたという。

【0009】腸液に難溶性の結晶性薬品の腸液に対する溶解性を改善する方法は、特開平6-227969号公報に開示されており、この方法は、カルボキシメチルエチルセルロース（フロイント産業株式会社製）などの腸溶性高分子を塩化メチレンとエタノールとの混合溶媒に溶かして溶液とし、腸液に難溶性の結晶性薬品粒子として、インドメタシン（平均粒径10 $\mu$ m）やメフェナム酸（平均粒径27 $\mu$ m）を気中に分散させ、この粒子に溶液を噴霧して付着させた後、乾燥させるものである。

【0010】水に難溶性の結晶性薬物の溶解性を改善する方法は、特開平7-112928号公報に開示されており、この方法は、まず、ニフェジピン（平均粒径20 $\mu$ m）をエタノールに溶かして溶液とし、この溶液を乳糖などの親水性物質（5~100 $\mu$ m）に噴霧して、親水性物質に薬剤を担持させ、次に、薬剤を担持した親水性物質を、ヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性高分子をバインダーとして造粒するものである。

【0011】アルギン酸ゲルビーズについては、特開平2-167220号公報に開示されており、ニフェジピンなどの塩基性薬物をアルギン酸ゲルビーズ中に包含させた徐放性製剤について記載されている。それによると、アルギン酸ソーダの溶液に塩基性薬物を分散させた懸濁液をノズルを用いて塩化カルシウム溶液中に滴下して放置し、アルギン酸ゲルビーズを製造して徐放性製剤としている。ここでは、アルギン酸ゲルビーズとされているものはアルギン酸カルシウムゲルビーズになっていると考えられている。

【0012】また、特開平5-39228号公報に開示されているニフェジピンを含有するアルギン酸カルシウムビーズは、ニフェジピンと、アルギン酸プロピレングリコールエステル及び／またはアルギン酸ナトリウムとを水に添加して溶液とし、ノズルを用いて塩化カルシウム溶液中に滴下して攪拌後72時間放置し、水で洗浄し、自然乾燥後に室温で真空乾燥して得られている。このビーズは徐放性製剤として機能するものであるが、アルギン酸カルシウムビーズはゲル状になっていると考えられている。

【0013】また、特開平5-22208号公報に開示されているアルギン酸カルシウムビーズは、カルシウム等の2価の金属イオンによりイオン架橋されているアルギン酸の粒度が0.1~30 $\mu$ mの真球状粒子である。また、特開平6-100468号公報には、フェニトイン、ジクロフェナクナトリウム、ブリリアント・ブルーなどの放出させる内容物、アルギン酸及びヒアルロン酸とからなる徐放性組成物が開示されており、該徐放性製剤は、ジクロフェナクナトリウム、アルギン酸ナトリウム及びヒアルロン酸を含む水溶液をノズルを用いて塩化カルシウム溶液中に滴下し、室温で24時間放置後、蒸留水で洗浄して得られるている。この方法では、使用されたアルギン酸ナトリウムはゲル状のアルギン酸カルシウムになっていると考えられている。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】特許第2516524号の方法では、ニフェジピンまたはインドメタシンと架橋ポリビニルピロリドンとがボールミルを用いて連続して48時間混合粉碎されて、ニフェジピン、インドメタシンが非晶質化されているが、この方法は混合粉碎時間がかかり過ぎるし、特公昭54-29565公報の発明の方法は、微結晶セルロースと薬物とを結晶構造による回折ピークが見られなくなるまで共粉碎するものであるが、この方法も共粉碎時間が長くなり過ぎるという問題があって、いずれも製造効率上の問題がある。

【0015】特開昭54-2316号公報の発明の方法は、有機溶媒を用いる湿式法であり、製造された組成物ではニフェジピンがポリビニルピロリドンなどの基材中に溶解したガラス質状あるいは固溶体様を形成して存在していることから、ニフェジピンを腸内で速やかに溶出させるという目的のためには未だ十分に満足できるものではない。

【0016】特公平5-66364号公報の発明の方法は、製造時間が短い方法であるが、加熱工程が必要であるし、特公平3-28404号公報の発明の方法は、製造工程が煩雑であり、いずれも製造コストが上昇するという問題があった。さらに、特公平7-47548号公報の発明では、部分アルファ-化澱粉が好ましく例示されているが、薬物の担持は澱粉の表面に行われるものであるため、腸内で溶出させる放出制御製剤として十分なものであるのではない。

【0017】特開平2-167220号、特開平5-39228号、特開平6-100468号及び特開平6-25013号の各公報記載のものは、いずれも薬物をアルギン酸カルシウムゲルビーズに封入した徐放性製剤である。特開平6-227969号及び特開平7-112928号の各公報記載の方法は気中での製法であり大量生産には難があった。

【0018】本発明の目的は、腸での溶解速度の遅い難溶性薬物を腸内で速やかに溶出させることができる放出

制御製剤とその製造方法を提供することにある。更に、難溶性薬物が腸内で、その担持体から速やかに99%以上溶出される放出制御製剤及びその製造方法を提供することにある。

【0019】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、溶解速度の遅い難溶性薬物を小腸上部で、速やかに99%以上溶出させることができる放出制御製剤の製造方法を確立するために更に研究を行った結果、腸内での溶解速度の遅い難溶性薬物を、二次粒子の比表面積が1から280m<sup>2</sup>/gの範囲のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体に担持させる製造方法を確立し、本発明を完成した。

【0020】本発明は、以下の各技術事項から構成される発明を包含する。

(1) アルギン酸多価金属塩一次粒子の集合体である二次粒子からなり、該一次粒子の平均粒径が0.01~5 $\mu$ mであり、かつ該二次粒子の比表面積が1~280m<sup>2</sup>/gであることを特徴とするアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体。

(2) 前記アルギン酸多価金属塩がアルギン酸カルシウムである(1)記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体。

(3) 前記一次粒子の平均粒径が0.01~5 $\mu$ m、好ましくは0.05~1 $\mu$ mで、前記二次粒子の比表面積が1~5m<sup>2</sup>/gであることを特徴とする前記(1)又は(2)記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体。

【0021】(4) 多価アルコール脂肪酸エステルを主成分とする非水性溶媒中に、アルギン酸ナトリウム水溶液及び/又はアルギン酸水溶液を入れ、乳化剤を加え、乳化分散させて油中水滴型(W/O)エマルジョンを形成させる第1のステップと、該溶媒中に多価金属塩水溶液を入れ、アルギン酸多価金属塩の微粒子を形成させる第2のステップと、該微粒子を水中に入れて懸濁させた懸濁液を噴霧乾燥する第3のステップとから成ることを特徴とするアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

【0022】(5) 平均粒径が0.01から5 $\mu$ mの微粒子である一次粒子の集合体からなる二次粒子であって、該微粒子の集合体の比表面積が1~280m<sup>2</sup>/gであることを特徴とする(4)記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

(6) 多価アルコール脂肪酸エステルが、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステルから選ばれる1種ないし2種以上であり、該脂肪酸の炭素数が18以下、融点が50℃以下であることを特徴とする(4)又は(5)記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

【0023】(7) 乳化剤が、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びポリリシノレイ

ン酸ポリグリセリンエステルから選ばれる1種ないし2種以上であることを特徴とする(4)~(6)のいずれかに記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

(8)多価金属が、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ベリリウム、銅、バリウム、カドミウム、水銀、ストロンチウム、ラジウム、鉄、アルミニウム、コバルト、ニッケル、クロム及びマンガンからなる2価以上の金属から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする

(4)~(7)のいずれかに記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

(9)多価金属が、カルシウムであることを特徴とする(4)~(8)のいずれかに記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体の製造方法。

【0024】(10)アルギン酸多価金属塩一次粒子の集合体である二次粒子からなり、該一次粒子の平均粒径が0.01~5 $\mu$ mであり、かつ該二次粒子の比表面積が1~280m<sup>2</sup>/gであるアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体に難溶性薬剤を担持させたことを特徴とする放出制御製剤。

(11)難溶性薬剤が、アセトアミノフェン、アスピリン、インドメタシン、エテンザミド、イブプロフェン及びジクロフェナクナトリウムより選ばれた1種又は複数種であることを特徴とする、(10)記載の放出制御製剤。

(12)アルギン酸多価金属塩がアルギン酸カルシウムである球状微粒子集合体に、難溶性薬剤を担持したことを特徴とする(10)又は(11)記載の放出制御製剤。

【0025】(13)1重量部のアルギン酸カルシウムの球状微粒子集合体と0.01~10重量部の難溶性薬剤からなることを特徴とする(10)~(12)のいずれかに記載の放出制御製剤。

【0026】(14)難溶性薬剤の人工腸液(2液、PH6.8)での溶出率が30分間以内に99%以上であることを特徴とする、(10)~(13)のいずれかに記載の放出制御製剤。

(15)難溶性薬剤の人工腸液(2液、PH6.8)での溶出率が15分間以内に95%以上であることを特徴とする(10)~(14)のいずれかに記載の放出制御製剤。

【0027】(16)前記(1)記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体と難溶性薬剤とを乾式で混合せしめることを特徴とする(10)~(15)のいずれかに記載の放出制御製剤の製造方法。

(17)前記(1)記載のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体と難溶性薬剤とを湿式で混合せしめることを特徴とする(10)~(16)のいずれかに記載の放出制御製剤の製造方法。

(18)アルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体がア

ルギン酸カルシウムの球状微粒子集合体であることを特徴とする(16)又は(17)のいずれかに記載の放出制御製剤の製造方法。

【0028】

【発明の実施の形態】本発明のアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体に一次粒子として使用されるアルギン酸多価金属塩は、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ベリリウム、銅、バリウム、カドミウム、水銀、ストロンチウム、ラジウム、鉄、アルミニウム、コバルト、ニッケル、クロム及びマンガンからなる2価以上の金属のアルギン酸塩から選ばれる平均粒径が0.01~5 $\mu$ mの範囲、好ましくは0.05~1.0 $\mu$ mの微粒子体である。

【0029】上記アルギン酸多価金属塩の微粒子体からなる一次粒子は、海草由来のアルギン酸の水溶液を、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステルから選ばれる多価アルコール脂肪酸エステルと混合して油中水滴型(W/O)エマルジョンを形成させ、かつ安定化のためのソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びポリリノレイン酸ポリグリセリンエステルから選ばれる、少なくとも1種の乳化剤を含む非水性溶媒中に機械分散させることにより、安定な油中水滴型(W/O)エマルジョンを調製し、アルギン酸と水不溶化物を形成し得るカルシウム、マグネシウム、亜鉛、ベリリウム、銅、バリウム、カドミウム、水銀、ストロンチウム、ラジウムからなる2価金属の塩、鉄、アルミニウム、コバルト、ニッケル、クロム及びマンガンからなる3価以上の金属の塩から選ばれる、少なくとも1種の多価金属塩水溶液を乳化混合して得られる。

【0030】上記の一次粒子の製造に使用される海草由来のアルギン酸は、D-マンニユロン酸及びL-グルクロン酸の長鎖状共重合体(分子量4,000~180,000)であり、0.1~5重量%、好ましくは0.5~2重量%の水溶液として使用されるが、溶解性のよいアルギン酸ナトリウム塩等のアルカリ金属塩を使用することができる。

【0031】また、油系連続層となる多価アルコール脂肪酸エステルは、W/O乳化粒径がサブミクロンオーダーに調製できるように、水との動的界面張力が可能な限り低いものが好ましく、その構成脂肪酸の炭素数が18以下、融点が50℃以下であるものが好ましい。好ましい多価アルコール脂肪酸エステルとしては、オレイン酸モノ又はジグリセリド、リノール酸モノ又はジグリセリド等の脂肪酸グリセリド、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、ジアセチル酒石酸等の有機酸を誘導した有機酸モノグリセリド、炭素数6~12の中鎖脂肪酸から構成されるトリグリセリド等が挙げられる。他に、プロピレングリコール脂肪酸エステルとして、カプリル酸モノ・、ジエステル、カブロン酸モノ・、ジエステル、又はそれ

らにクエン酸、コハク酸、リンゴ酸、ジアセチル酒石酸等の有機酸を誘導した有機酸エステル等が挙げられる。これらの多価アルコール脂肪酸エステル類は、常温での揮発性、引火性を有していないために安全であり、作業性がよい。

【0032】乳化剤として使用されるソルビタン脂肪酸エステルは、エステル化度が20～75%程度のものが好ましく、構成脂肪酸はオレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の不飽和脂肪酸又はそれらの混合物であることが好ましい。ポリグリセリン脂肪酸エステルは、エステル化度が20～75%程度で、ポリグリセリンの縮合度が2～10の範囲のものが好ましく、特にジグリセリンモノオレート、トリグリセリンジオレート、テトラグリセリントリオレート、ペンタグリセリントetraオレート、ヘキサグリセリントetraオレート、ヘキサグリセリンペンタオレート、デカグリセリンペンタオレート、デカグリセリンヘプタオレートが好ましい。ポリリシノレイン酸ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、リシノレイン酸の縮合度が2～6で、ポリグリセリンの縮合度が4～10の範囲のものが好ましい。

【0033】アルギン酸と水不溶物を形成することができる多価金属塩は、1～20重量%の水溶液及び含水アルコール溶液として調製され、カルシウム、亜鉛、バリウム、マグネシウム、銅、バリウム、カドミウム、水銀、ストロンチウム、ラジウム、鉄、アルミニウム、コバルト、ニッケル、クロム、マンガンの2価以上の金属塩類から選ばれる少なくとも1種以上の混合物として使用され、アルギン酸のW/Oミセルと同様の形態をもって接触せしめ、アルギン酸の有する2個のカルボキシル基を交差結合することでアルギン酸を水不溶性の金属塩球状微粒子を形成する。

【0034】形成されたアルギン酸金属塩球状微粒子は、不溶化処理が終了した後、W/O乳化層に直前に使用したと同様の多価金属塩水溶液を3倍量以上追加することでW/O乳化系から排除されるため、1500×g以上の重力加速度を生じる遠心分離機で容易に油系連続層から回収される。そして、回収されたアルギン酸球状微粒子は、温水又は熱水で洗浄することによって微粒子表面及び内面に残存する乳化剤、多価金属塩類、交叉結合に供されなかった低分子のアルギン酸成分等の不要物が除去される。

【0035】本発明におけるアルギン酸多価金属塩球状微粒子からなる一次粒子は、平均粒径0.01～5μmの微粒子であることを特徴とし、前述の二次粒子である球状微粒子集合体として放出制御剤用担体に適するのみならず、サブミクロン程度の厚さの塗装膜や合成繊維中への添加剤として用いることができる。その厚みの1/10程度の粒径を満たすものであり、また、人間が感知できる10μm程度の粒径であることが要求される皮膚化粧料等の触感を重視する応用分野においても人間が

感知できる10μm程度の粒径以下であることから、有用な球状微粒子として用いることができる。

【0036】本発明における、アルギン酸多価金属塩の球状微粒子からなる一次粒子は、それを水に懸濁せしめた後、噴霧乾燥することにより、該一次粒子が集合してより大きな二次粒子を形成する結果、比表面積が1～280m<sup>2</sup>/gのアルギン酸金属塩球状微粒子集合体を得られる。本発明のアルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体として好ましいものは、アルギン酸カルシウム球形微粒子集合体（以下、CABという）である。CABは昆布、アラメなどの褐藻類から抽出したアルギン酸ナトリウムを真球状に造粒し、カルシウムイオンで不溶化したものであり、一次粒子の平均粒径が0.01～5μm、好ましくは0.05～1μm、二次粒子の比表面積がBET法で1～280m<sup>2</sup>/g、好ましくは1～50m<sup>2</sup>/g、さらに好ましくは1～5m<sup>2</sup>/gである。市販品としては、「フラビカファイン」（登録商標、日清紡績株式会社）などが好ましく用いられる。

【0037】本発明のアルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体は、一次粒子の平均粒径が0.01μm未満であると難溶性薬剤の球状微粒子集合体への吸着特性が悪くなるし、また、5μmを越えると球状微粒子集合体の物理強度が弱くなり、薬剤との混合時に破壊されてしまう。また、二次粒子の比表面積が1m<sup>2</sup>/g未満であると物理的強度が弱くなり、薬剤との混合時に破壊されることとなり、他方、280m<sup>2</sup>/gを越えると難溶性薬剤の球状微粒子集合体への吸着特性が悪くなり、好ましくない。

【0038】本発明で好ましく用いられるアルギン酸多価金属塩の球状微粒子集合体であるCABをレーザー回折/散乱式平均粒径分布測定装置（SYSMPATEC製、「HEROS」）を用いて体積基準で平均粒径分布を測定すると、乾式（無溶剤）で分散したCABの粒子径は5～50μm、水中で分散したCABの粒子径は0.5～5μmであった。走査型電子顕微鏡写真との比較で粒子径をみると、水中でCABは一次粒子近くで分散しているが、乾燥状態やエタノール中では一次粒子が凝集し、球状で多孔質の二次粒子となっている。

【0039】また、図1及び図2から分かるように、本発明のCABは、二次粒子を形成しており、ゲルではないから、溶出する作用機序がゲルとは異なっている。図2から分かるように、薬剤を担持したCABも前記CABと同様に二次粒子を形成しており、ガラス質状や固溶体様のものとは薬剤の担持の状態が全く異なる。また、本発明のCABに難溶性薬剤を担持した放出制御剤は、澱粉等の単粒子担体表面に薬剤を担持させたものとも異なっており、従来知られていなかった構造を有している。

【0040】以下の実施例で述べる走査型電子顕微鏡写真で分かるように、CABはほぼ球形である。一般に、



医薬品製剤の原料としての粉体は、原料の移送、供給の際に重量偏差が少なくする必要から、流動性、定量性が良いように真球に近い、すなわち、アスペクト比が1に近いことが好ましい。ここで、アスペクト比とは、球形粒の長軸と短軸との比であり、真球度を示す目安となるものである。この長軸、短軸の比は、球形の粒子をスライドグラス上にランダムに置き、写真撮影して、50個の球形粒について長軸の長さ（長径）と長軸の中心から垂直に引いた短軸の長さ（短径）を測定し、各々について短径に対する長径の比を求め、50個の平均値でしめたものである。好ましく使用するCABの二次粒子もアスペクト比は1に近いことが特徴とされ、その値は1.2以下、好ましくは1.1以下である。

【0041】本発明における放出制御製剤は、前述した方法によって製造されるアルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体に難溶性薬剤を担持させることによって得られる。難溶性薬剤としては、薬効を有し、医学的に許容される物質であり、日本薬局方（第13改正）の規定に準\*

表1

難溶性薬剤	水
アセトアミノフェン	13.1
アスピリン	3.63
インドメタシン	0.1未満
エテンザミド	0.1未満

【0044】本発明における放出制御製剤においては、難溶性薬剤としてのアセトアミノフェン、アスピリン、インドメタシン、エテンザミド、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウムより選ばれた1ないし複数の薬剤が、前記CABのようなアルギン酸カルシウム球状微粒子集合体に担持されている。放出制御製剤は、1重量部のCABに0.01から10重量部の難溶性薬剤を担持させている。

【0045】また本発明の放出制御製剤は、難溶性薬剤の人工腸液（2液、PH6.8）での溶出率が30分間以内に99%以上であることを特徴とする。また本発明の放出制御製剤は、難溶性薬剤の人工腸液（2液、PH6.8）での溶出率が15分間以内に95%以上であることを特徴とする。本発明の放出制御製剤は、賦形剤を加えて調製した錠剤、難溶性薬剤を担持したCABを造粒した散剤、顆粒剤であってもよく、この場合、前記の錠剤、散剤、顆粒剤に、腸溶性皮膜剤をコーティングして、腸溶性製剤としてもよい。また、前記の顆粒剤をカプセルに詰めてもよい。

【0046】本発明の放出制御製剤は、難溶性薬剤とアルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体とを乾式、又は湿式で混成せしめることによって調製される。本発明の放出制御製剤の調製方法において「乾式」とは、水や有機

\* 掘し、薬剤1gを溶解する水の量（ml）が30ml以上必要である薬剤である。難溶性薬剤の例としては、アセトアミノフェン、アスピリン、インドメタシン、エテンザミド、ニフェジピン等が挙げられる。これらの薬剤の水に対する溶解性を表1に示す。単位は、溶媒1mlに溶ける難溶性薬剤の重量mgである。

【0042】なお、溶解性とは、日本薬局方（第13改正）においては、薬剤1gを溶媒中に入れ、20℃±5℃で5分毎に強く振り混ぜる時、30分以内に溶ける度合いをいう。本発明では、この評価方法に従っている。

「薬剤1gを溶かす水の量（ml）が30ml以上」は「やや溶けにくい」から、「ほとんど溶けない」に該当する。米国薬局方21（1985年）では、「やや溶けにくい」の用語は「springly soluble」と規定されている。

【0043】

【表1】

（単位：mg/ml）

溶剤などの溶媒を用いないことを意味し、「湿式」とは、水や有機溶剤などの溶媒を用いることを意味する。

【0047】有機溶剤としては、エタノール単独、水エタノール、エタノールと塩化メチレンとの混合溶剤などがあるが、通常、エタノール単独が好ましく用いられる。湿式製造によれば、アルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体の二次粒子内に薬剤を封じ込めることができる。すなわち、CABの二次粒子は、該二次粒子を形成している一次粒子間に薬剤を担持して、マイクロスポンジとして作用し、多孔性物質のような機能を発揮している。

【0048】本発明でいう「混成せしめる」とは、薬剤をアルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体に担持させるために両者を接触させる操作を意味し、単純な混合処理、場合によっては薬剤成分の粉碎を伴うような混合処理、乳化分散、スプレードライイング法、気中懸濁被覆法などの処理技術（マイクロカプセル製造技術など）で難溶性薬剤をアルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体に担持させることを意味している。

【0049】本発明において、薬剤成分の粉碎を伴う混合処理には、通常の混合機を用いるかまたは混合粉碎機を用いる。粉碎機としては、ボールミル（株式会社栗本鐵所製）、縦型ジェットミル（株式会社セイシン企業

製)、遊星ボールミル(株式会社セイシン企業製)、振動ミル(中央化工機株式会社製)などが例示されるが、これらに限定されるものではない。当然ながら、薬剤の粉碎を伴う混成処理を行う場合には、本発明のアルギン酸多価金属塩微粒子の球状集合体(二次粒子)の破壊が起こらないか、起こっても僅かであるような処理条件が選定される。本発明の混成処理により、薬剤はアルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体表面及び粒子間隙に担持される。これを水に入れると一次粒子に分解し、分散する。

【0050】本発明の放出制御製剤の調製における混成処理工程での「乾燥」とは、水や有機溶剤などの溶媒を蒸散させることを意味し、通常、噴霧乾燥装置における乾燥操作が該当する。噴霧乾燥装置としては、難溶性薬剤、アルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体及び溶媒とを含有する液体を熱風中に噴霧(スプレー)することにより乾燥する装置であれば特に制限はなく、たとえば、大川原化工機株式会社製、アシザワ・ニロアトマイザー株式会社製などのスプレードライヤーを用いることができる。

【0051】噴霧乾燥装置の乾燥空気の温度は、難溶性薬剤の安定性確保の観点で250℃以下で、乾燥効率の観点で100℃以上が好ましい。噴霧する手段としてはアトマイザーを用い、アトマイザーの種類としては、ロータリーディスク(回転円盤)、2流体ノズル、ノズル、エアレスノズルなどが例示される。ロータリーディスクを用いた場合と比べて、ノズルを用いた場合は、難溶性薬剤を担持したアルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体の平均粒径分布がシャープになるので、通常、ノズルが好ましく用いられる。噴霧乾燥装置以外にも、アルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体等のアルギン酸多価金属塩球状微粒子集合体からなる二次粒子構造を破壊しない装置であれば、特に制限はなく、静置乾燥、流動層乾燥装置などが適宜選択される。

【0052】本発明で「人工腸液(第2液、PH6.8)」とは、日本薬局方(第13改正)の溶出試験第2法(パドル法)記載のPH6.8のリン酸緩衝液を意味する。本発明で「溶出率」とは、難溶性薬剤の溶出濃度を理論濃度で除し、百分率で表した値である。ここでいう理論濃度とは、第2液に投入された難溶性薬剤がすべて溶解すると仮定した時の濃度である。たとえば、難溶性薬剤5gを500mlの2液中に投入したときの理論濃度は10mg/mlである。このとき、溶出濃度が5mg/mlのとき、溶出率は50%になる。通常、難溶性薬剤単独での人工腸液中の溶解速度は遅く、飽和溶解量も低く、従って、飽和溶解濃度は理論濃度より低い。たとえば、図3でも明らかなようにインドメタシン単独では2時間でも溶出率は40%未満である。

【0053】

【実施例】以下に、アルギン酸多価金属塩の球状微粒子

集合体としてCABを使用した例を示して本発明を説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。

#### 【0054】実施例1

アルギン酸ナトリウムが5重量%の濃度となるように調製したアルギン酸ナトリウム水溶液(分散相)1リットル、プロピレングリコールジカプリル酸エステルにポリリシノレイン酸ポリグリセリンエステルが10重量%の濃度となるように添加した非水性溶媒(連続相)4リットルを用意した。上記連続相に分散相を注加しつつ、ホモミキサーを用いて乳化(10000rpm, 10分間)し、W/Oエマルジョンを調製した。上記W/Oエマルジョンに20重量%の塩化カルシウム水溶液1リットルを添加しつつ、ホモミキサーを用いて乳化混合(10000rpm, 10分間)し、架橋させた。

【0055】さらに、この乳化混合物に20重量%の塩化カルシウム水溶液10リットルを添加し、ホモミキサーを用いて混合(10000rpm, 10分間)した後、遠心分離(1500×g, 10分間)によりアルギン酸カルシウム塩の球状微粒子を回収し、温水で洗浄を行った後、水で分散させ懸濁液とし、この液を噴霧乾燥した。この水で分散されたアルギン酸球状微粒子を、レーザー回折方式の粒度分布測定機により測定したところ、平均粒径0.05μmであり、電子顕微鏡での観察により球形粒子であること確認された。

#### 【0056】実施例2

アルギン酸ナトリウムが10重量%の濃度となるように調製したアルギン酸ナトリウム水溶液(分散相)1.5リットル、中鎖脂肪酸トリグリセリドにポリリシノレイン酸ポリグリセリンエステルが5重量%の濃度となるように添加した非水性溶媒(連続相)3.5リットルを用意した。上記連続相に分散相を注加しつつ、ホモミキサーを用いて乳化(10000rpm, 1分間)し、W/Oエマルジョンを調製した。上記W/Oエマルジョンに20重量%の塩化カルシウム水溶液2リットルを添加しつつ、ホモミキサーを用いて乳化混合(10000rpm, 10分間)、架橋させた。

【0057】さらに、この乳化混合物に20重量%の塩化カルシウム水溶液6リットルを添加し、ホモミキサーを用いて混合(10000rpm, 10分間)した後、遠心分離(1500×g, 10分間)によりアルギン酸カルシウム塩の球状微粒子を回収し、温水で洗浄を行った後、水で分散させ懸濁液とし、この液を噴霧乾燥した。この水で分散されたアルギン酸カルシウム塩の球状微粒子をレーザー回折方式の粒度分布測定機により測定したところ、平均粒径1.0μmであり、電子顕微鏡での観察により球形粒子であること確認された。

#### 【0058】実施例3

アルギン酸ナトリウムが10重量%の濃度となるように調製したアルギン酸ナトリウム水溶液(分散相)2.5

リットル、中鎖脂肪酸トリグリセリドにソルビタンモノオレイン酸エステルが2重量%の濃度となるように添加した非水性溶媒（連続相）2.5リットルを用意した。上記連続相に分散相を注加しつつ、ホモミキサーを用いて乳化（10000rpm, 1分間）し、W/Oエマルジョンを調製した。上記W/Oエマルジョンに20重量%の塩化カルシウム水溶液2リットルを添加しつつ、ホモミキサーを用いて乳化混合し（10000rpm, 10分間）、架橋させた。

【0059】さらに、この乳化混合物に20重量%の塩化カルシウム水溶液6リットルを添加し、ホモミキサーを用いて混合（10000rpm, 10分間）した後、遠心分離（1500×g, 10分間）によりアルギン酸球状微粒子を回収し、温水で洗浄を行った後、水で分散させ懸濁液とし、この液を噴霧乾燥した。この水で分散されたアルギン酸球状微粒子をレーザー回折方式の粒度分布測定機により測定したところ、平均粒径5.0μmであり、電子顕微鏡での観察により球形粒子であることが確認された。

#### 【0060】実施例4

難溶性薬剤としてアセトアミノフェン（金剛薬品株式会社製、以下、AAPと略す）6gを局方エタノールに溶かして50mlの溶液とし、この溶液に担持体としてアルギン酸カルシウムビーズ（日清紡績株式会社製、商品名、フラビカファインSF-D、以下、CABと略す）1.0gを徐々に加えて30分間超音波処理をした。次にこの処理液を3000rpmで20分間、遠心分離した。続いて、沈降したCABを105℃で4時間、静置乾燥し、AAPを担持したCAB（以下、AAP担持CABと略す）を得た。

【0061】図1にCABを走査型電子顕微鏡で5000倍にて撮影した写真を示す。この写真でわかるように、CABは粒子径0.2から1.0μmの一次粒子が凝集して二次粒子を形成した球状の微粒子である。メディアン径（D50）は14.2μmであった。またCABの二次粒子はアスペクト比1.1であり、真球に近かった。図2にAAP担持CABを走査型電子顕微鏡で5000倍にて撮影した写真を示す。この写真でわかるように、CABは粒子径0.2から1.0μmの一次粒子が凝集して二次粒子を形成した球状の微粒子である。メディアン径（D50）は14.3μmであった。またAAP担持CABの二次粒子はアスペクト比1.1であり、真球に近かった。

【0062】AAP担持CAB中のAAP含有率は以下の測定方法を用いた。即ち、AAP担持CABの100mgを局方エタノール100ml中に分散させ、30分間超音波処理した後、遠心分離（3000rpm, 20分間）し、AAPの抽出液を得る。この抽出液を吸収波長244nmで分光光度計にて吸光度を測定する。AAP担持CAB中のAAP含有率は16.0%（w/w）

であった。

#### 【0063】実施例5

AAPの代わりに難溶性薬剤のアスピリン（小堺製薬株式会社製、以下、ASと略す）を用いた以外は、実施例1と同様に操作してAS担持CABを得た。AS担持CABを走査型電子顕微鏡で5000倍にて撮影した写真は図2と同様であった。AS担持CAB中のAS含有率は、吸収波長278nmとした以外は実施例1と同様に測定したところ、16.1%（w/w）であった。

#### 10 【0064】実施例6

難溶性薬剤のインドメタシン（大和薬品工業株式会社製、以下、IMCと略す）、500mgとCAB、500mgとを自動乳鉢（日陶科学株式会社製）を用いて室温で1時間、混合粉碎した。得られた混合粉碎品から100mg（IMCとして50mg）を採り、日本薬局方（第13改正）の溶出試験第2法（バドル法）に準拠して試験を行った。すなわち、バドル回転数を100rpmに固定して、第2液（PH6.8、リン酸緩衝液）500ml中に混合粉碎品100mgを投入し溶液とし、

#### 20 37℃で試験した。

【0065】投入後、一定時間毎に採取した溶液をメンブランフィルター（pore size 0.2μm）でろ過した後、ろ液を5ml採取し、5mlのクロロホルムで抽出し、遠心分離した。分離後のクロロホルム層を、波長318nmで分光光度計を用いてIMCの吸光度を測定した。測定は2回行い、その平均値を求めたが、ばらつきは小さいものであった。結果を図3に示す。また、一液（PH1.2）に対する溶出率についても、同様の操作で試験を行った。その結果、IMCはほとんど溶出されず、2時間以内の溶出率は1%未満であった。

#### 【0066】実施例7

難溶性薬剤としてIMCのかわりにエテンザミド（株式会社静岡カフェイン工業所製、以下、EZと略す）、500mgを用い、これとCAB、500mgとを自動乳鉢を用いて室温で1時間、混合粉碎した。得られた混合粉碎品、50mg（EZとして25mg）を実施例3と同様な操作でEZの濃度を定量した。波長は290nmとした。結果を図4に示す。

#### 40 【0067】比較例1

結晶セルロース（旭化成工業株式会社製、商品名、Avicel PH-M06、以下、CCと略す）、500mgを用い、これに難溶性薬剤IMC、500mgを加え、自動乳鉢を用いて室温で1時間、混合粉碎した。得られた混合粉碎品、100mg（IMCとして50mg）を実施例3と同様な操作でIMCの濃度を定量した。波長は318nmとした。結果を図3に示す。

#### 【0068】比較例2

架橋ポリビニルピロリドン（GAF製、商品名、ポリブラスドンXL、以下、CLPVPと略す）、ポリビニル

ピロリドン（以下、PVPと略す）の各500mgと、各々に対して難溶性薬剤としてIMC、500mgを加え、自動乳鉢を用いて室温で1時間、混合粉碎した。得られた各々の混合粉碎品、100mg（IMCとして50mg）を実施例3と同様な操作でIMCの濃度を定量した。波長は318nmとした。結果を図3に示す。

#### 【0069】比較例3

実施例6の混合粉碎品100mg（IMCとして50mg）のかわりに、IMC単独として50mgを用いた場合は実施例6と同様な操作でIMCの濃度を定量した。結果を図3に示す。

#### 【0070】比較例4

結晶セルロース（旭化成工業株式会社製、商品名、Avicel PH-M06、以下、CCと略す）、500mgと各々に対して難溶性薬剤としてEZ、500mgを加え、自動乳鉢を用いて室温で1時間、混合粉碎した。得られた混合粉碎品、50mg（EZとして25mg）を実施例6と同様な操作でEZの濃度を定量した。波長は290nmとした。結果を図4に示す。

#### 【0071】比較例5

架橋ポリビニルピロリドン（GAF製、商品名、ポリブラスドンXL、以下、CLPVPと略す）、ポリビニルピロリドン（以下、PVPと略す）の各500mgと各々に対して難溶性薬剤にEZ、500mgを加え、自動乳鉢を用いて室温で1時間、混合粉碎した。得られた各々の混合粉碎品、50mg（EZとして25mg）を実施例6と同様な操作でEZの濃度を定量した。波長は290nmとした。結果を図4に示す。

#### 【0072】比較例6

実施例4の混合粉碎品50mg（EZとして25mg）のかわりに、EZ単独として25mgを用いた場合は実施例6と同様な操作でEZの濃度を定量した。結果を図4に示す。

#### 【0073】

【発明の効果】アルギン酸多価金属塩類の球状微粒子集合体からなる二次粒子に難溶性薬剤を担持させるという本発明の放出制御剤は、従来にはない難溶性薬剤担持剤であり、その担持方法も同様である。前記の実施例及び比較例から明らかなように、アルギン酸カルシウム球

状微粒子集合体は、難溶性薬剤のそれ自身の溶解特性を大きく向上させ、バイオアベイラビリティの優れた放出制御剤を提供できるものである。アルギン酸カルシウム微粒子の球状微粒子集合体は、担持した難溶性薬剤を2液で速やかに溶出させる作用効果を有することから、難溶性薬剤の速効性が期待できる。

【0074】アルギン酸カルシウム微粒子の二次粒子である球状微粒子集合体は、難溶性薬剤を2液で速やかに99%以上溶出させるため、有効血中濃度を担保する製剤設計上、薬剤の無駄が少なく安全性が高い。アルギン酸カルシウム微粒子は、難溶性薬剤を2液で全量溶出後、カルシウムイオンが塩化ナトリウム水溶液などのナトリウムイオンとイオン交換してアルギン酸ナトリウムに変わり、水溶性となり、体内へ吸収されるか、排出される。従って、薬剤の担持体としてアルギン酸カルシウム微粒子の球状集合体である二次粒子が好ましい。

【0075】難溶性薬剤を担持したアルギン酸カルシウムビーズは胃内で薬物を少量溶出し、小腸上部へ薬剤を徐放し、腸内で大部分を溶出する好ましい特徴を持つことから、難溶性薬剤を担持したアルギン酸カルシウムビーズを造粒し、顆粒、錠剤、カプセルなどに製剤化し、これに更に、CMC（カルボキシメチルエチルセルロース）などの腸溶性コーティング剤をコーティングすることにより、胃で溶出せず、腸で溶出する腸溶性製剤にすることも可能となった。このことから、インドメタシン、エテンザミドなどを使用した溶出制御剤として、従来にはない腸内で完全溶出するという特性を付与することができた。

【0076】本発明の放出制御剤は、乾式で短時間に溶出制御剤を製造できるため、製剤上、原価低減対策のみならず、プロセスバリデーションの項目が減少しGMP対策として好ましい。

#### 【図面の簡単な説明】

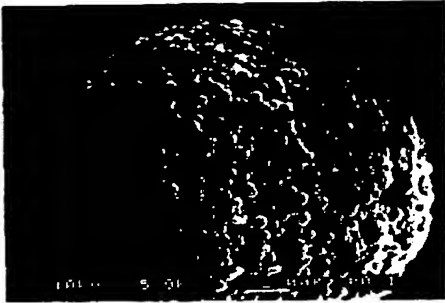
【図1】走査型電子顕微鏡（倍率5000倍）で観察したCABの表面を示す写真である。

【図2】走査型電子顕微鏡（倍率5000倍）で観察したAAP担持CABの表面を示す写真である。

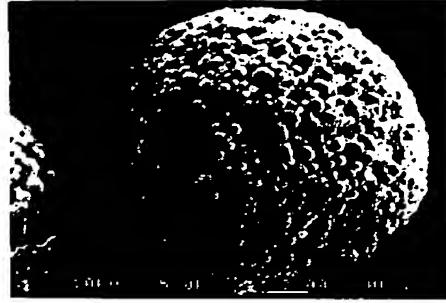
【図3】難溶性薬剤の溶出率を示す図である。

【図4】難溶性薬剤の溶出率を示す図である。

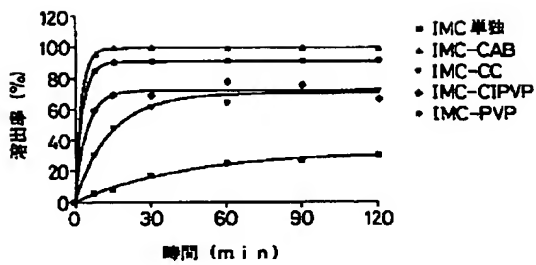
【図1】



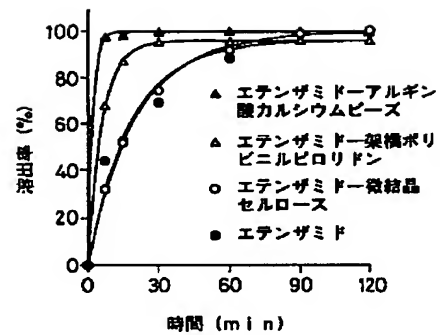
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 明 長良  
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ  
ロイント産業株式会社内

(72)発明者 佐藤 貴哉  
東京都足立区西新井栄町1-18-1 日清  
紡績株式会社東京研究センター内

(72)発明者 南部 宏暢  
三重県四日市市宝町1番3号 太陽化学株  
式会社総合研究所内